

Aus dem Pathologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. H. U. Zollinger

HYPERPLASIEN UND METAPLASIEN AM MENSCHLICHEN
BRONCHIALEPITHEL.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt
von
Olawale Idewu
geboren in
Abeokuta/Nigeria

1965
—

Aus dem Pathologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. H. U. Zollinger

HYPERPLASIE N UND METAPLASIE N AM MENSCHLICHEN
BRONCHIALEPITHEL .

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Olawale Idewu

geboren in

Abeokuta/Nigeria

1965

Dekan: Professor Dr. K. W. Kalkoff

Referent: Dozent Dr. W. Oehlert

Diese Arbeit ist dem viel zu früh verstorbenen Herrn
Privatdozent Dr. W. Schiessle gewidmet, dem wir einen
großen Teil unseres Untersuchungsmaterials verdanken
und mit dem uns eine enge wissenschaftliche Zusammen-
arbeit verband.



Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung	1
Material und Untersuchungsmethode	1
1. Der histologische Aufbau des Bronchialepithels des Menschen	4
2. Differenzierte Basalzellhyperplasie	6
3. Reine Basalzellhyperplasie	6
4. Übergangshyperplasie	7
5. Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels	7
Hyperplasie und Metaplasie des Bronchialepithels in Kombination mit anderen Erkrankungen des Tracheobronchialtraktes	12
Bronchitis tuberculosa und Morbus Boeck	15
Bronchialcarcinom und Hyperplasie bzw. Metaplasie des Bronchialepithels	16
Besprechung der Ergebnisse	19
Histologie und Bezeichnung der hyperplastischen und metaplastischen Veränderungen des Bronchialepithels	19
Die Häufigkeit meta- und hyperplastischer Veränderungen des Bronchialepithels im Biopsiematerial	21
Der Entstehungsmechanismus von Hyperplasien und Metaplasien des Bronchialepithels	23
Zusammenfassung	30
Literatur	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543106_0007

Einleitung

In den Jahren 1958 - 1964 wurden im Pathologischen Institut der Universität Freiburg insgesamt 4069 Probebiopsien aus dem Tracheobronchialbaum histologisch untersucht. Der größte Teil des Materials wurde von der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg zur Untersuchung eingesandt. Ein kleinerer Teil des Materials stammt von auswärtigen Krankenhäusern. Bei einer erneuten histologischen Untersuchung aller uns jetzt noch zur Verfügung stehenden Schnittpräparate stellte sich heraus, daß in zahlreichen Fällen hyperplastische und metaplastische Veränderungen des Bronchialepithels bestanden, aus denen sich Aussagen über die Dignität und den Entstehungsmechanismus derartiger Epithelveränderungen ableiten lassen. In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick gegeben werden über die Häufigkeit hyperplastischer und metaplastischer Veränderungen des Bronchialepithels und über ihr Vorkommen bei bestimmten Erkrankungen des Tracheobronchialsystems. Daneben soll auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse versucht werden, den Entstehungsmechanismus derartiger Veränderungen aufzuklären.

Material und Untersuchungsmethode:

Das uns zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial besteht z. T. aus kleinen excidierten Gewebstückchen von oberflächlichen Anteilen der Bronchialwand. Ein Teil der Präparate besteht aus unzusammenhängenden Gewebsteilen, die durch eine Saugbiopsie gewonnen wurden.

Das gesamte Material wurde nach Fixation in Formalin (10 %) und nachfolgender Einbettung in Paraffin in Stufen aufgeschnitten. Die Färbung der histologischen Schnitte erfolgte ausnahmslos mit Haematoxylin-Eosin. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, stammten die insgesamt 4069 untersuchten histologischen Präparate von insgesamt 1892 verschiedenen Patienten. Gleichzeitig werden aus Tabelle 1 die von uns gestellten Diagnosen ersichtlich.

	Hyperplasie Metaplasie ohne Ca.	Ca.	Ca + Hyperplasie oder Metaplasie	Entzündung	Tbc	andere
1958	25	76	24	142	16	6
1959	28	82	16	257	49	3
1960	9	15	3	175	60	1
1961	17	13	1	195	69	-
1962	11	22	2	108	25	-
1963	35	53	5	161	6	1
1964	35	65	7	113	17	2
	160	326	(58)	1151	242	13

Tabelle 1: In den Jahren 1958 bis 1964 aus Bronchialbiopsien gestellte Diagnosen von insgesamt 4069 Biopsien bei 1892 verschiedenen Patienten. Die 58 Fälle mit hyperplastischen und metaplastischen Bronchusveränderungen bei gleichzeitig bestehendem Carcinom sind in der Zahl der Carcinomfälle enthalten.

	Kleinzelliges Bronchial-Ca.	nicht verhor- nendes Platten- Epithel-Ca.	verhornendes Platten-Epi- thel-Ca.	Adeno- Carcinom
1964	19	31	7	8
1963	13	20	9	11
1962	6	11	3	2
1961	6	2	4	1
1960	4	2	5	4
1959	19	33	22	8
1958	18	36	16	6
	85	135	66	40

Tabelle 2: Histologischer Aufbau der insgesamt 326 aus Bronchusbiopsien diagnostizierten Bronchialcarcinome.

(Metastasen anderer Tumoren in der Lunge wurden in beiden Tabellen nicht berücksichtigt).

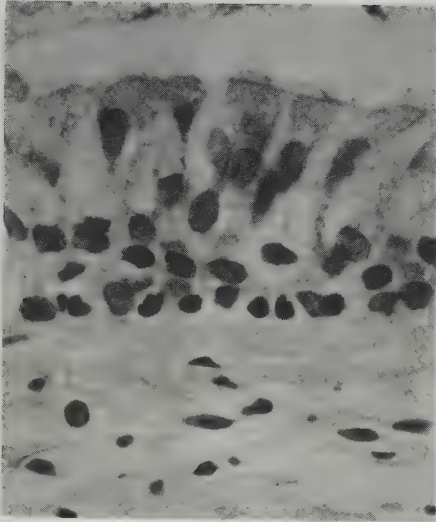


Abb. 1: Normal aufgebautes Bronchialepithel aus mittelgroßem Bronchus (Biopsie-Material).

Der Basalmembran aufsitzende "Ersatzzellen", Flimmerepithelien und Becherzellen.

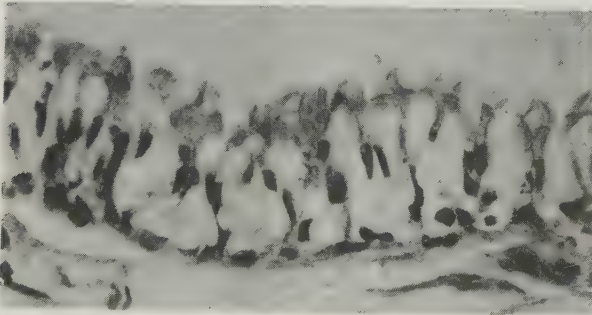


Abb. 2: Vermehrung der schleimbildenden Becherzellen im sonst normal aufgebauten Bronchialepithel mit erhaltenem Flimmerbesatz. (Obduktionsmaterial, Tod 2 Std. nach Äthernarkose).

In Tabelle 2 sind die zahlreichen von uns diagnostizierten Carcinome ihrem histologischen Aufbau nach aufgeschlüsselt.

Während hinsichtlich der Bezeichnung der verschiedenen Arten von Bronchialcarcinomen in der Literatur keine wesentlichen Unterschiede, zumindest im deutschen und anglo-amerikanischen Sprachbereich, bestehen, werden die hyperplastischen und metaplastischen Veränderungen des Bronchialepithels sehr unterschiedlich benannt und beurteilt. Im folgenden sollen deshalb an Hand einiger Abbildungen derartige Epithelveränderungen beschrieben werden.

1. Der histologische Aufbau des Bronchialepithels des Menschen.

Das Epithel größerer und mittlerer Bronchialäste, von denen die Mehrzahl der untersuchten Biopsien stammten, ist ein mehrreihiges Zylinderepithel mit einem oberflächlichen Flimmerbesatz (Abb. 1). Man unterscheidet im histologischen Bild drei verschiedene Zellarten. Unmittelbar der Basalmembran aufsitzend findet man kleine, meist kubische Epithelien mit einem relativ kleinen Zellkern, der ein dichtes Chromatingerüst besitzt. Hierbei handelt es sich um undifferenzierte Epithelien, die sogenannten Ersatzzellen, von denen die Zellneubildung im Rahmen der physiologischen Regeneration ausgeht. Unter normalen Bedingungen werden nur sehr selten Mitosen innerhalb derartiger Zellelemente nachgewiesen. Die oberflächlichen Zellagen, die z. T. mit ihrer Basis noch der Basalmembran aufsitzen, bestehen aus langgestreckten, zylindrischen Zellen, an deren Oberfläche ein Flimmerbesatz nachweisbar ist. Daneben trifft man auf Zylinderepithelien mit einem sehr hellen Cytoplasma, den sogenannten Becherzellen, in denen Schleim produziert wird. Das zahlenmäßige Verhältnis zwischen Flimmerepithelien und Becherzellen ist unterschiedlich. Meist überwiegen die Flimmerepithelien. Unter bestimmten Bedingungen, so z. B. nach Äthernarkose, können praktisch alle Epithelien zu Becherzellen umgewandelt sein (Abb. 2). Das mehrreihige Zylinderepithel der Bronchien wird auch unter normalen Verhältnissen von mesenchymalen Zellelementen durchwandert, die zum größten Teil aus Monozyten, zum kleineren Teil aus gelapptkernigen Leukozyten bestehen.

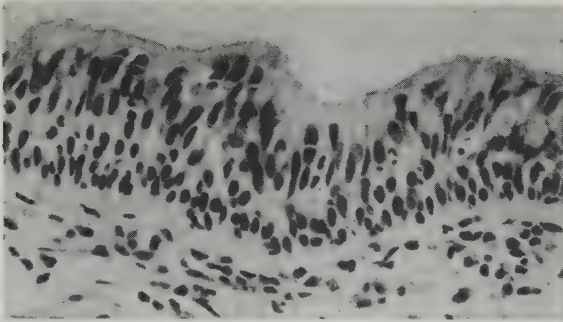


Abb. 3: Differenzierte Basalzellenhyperplasie bei unspezifischer Bronchitis (Biopsie-Material 3574/1958).

Vermehrung der Basalzellen zu mehreren Zellschichten bei erhaltener oberflächlicher Flimmerepithelschicht.

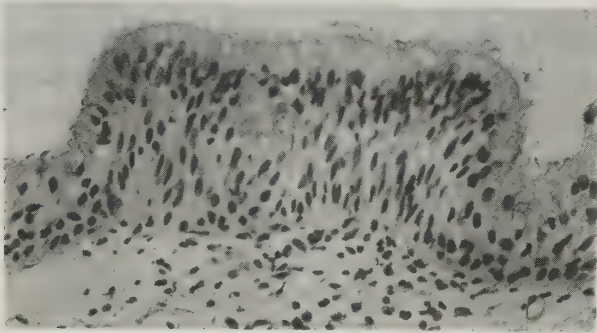


Abb. 4: Differenzierte Basalzellenhyperplasie bei unspezifischer Bronchitis (Biopsie-Material 12978/1958).

Abflachung der Basalzellenkerne

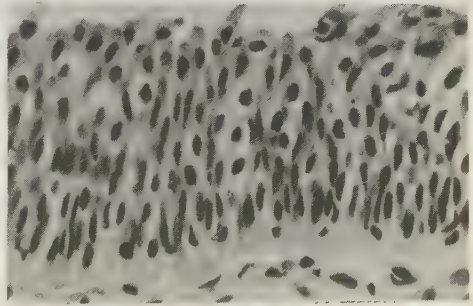
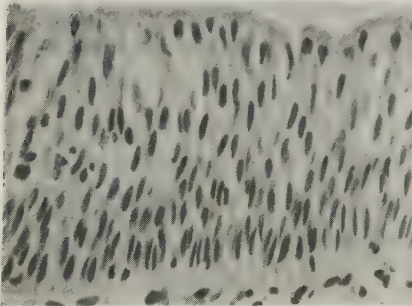


Abb. 5: Reine Basalzellenhyperplasie bei geringgradiger unspezifischer Bronchitis (Biopsie-Material 14138/63 u. 2814/63).

Verdicktes Epithel, ausschließlich aus undifferenzierten Basalzellen bestehend. Stellenweise deutliche Abflachung und Palisadenstellung der Zellkerne.

2. Differenzierte Basalzellhyperplasie.

Bei dieser Epithelveränderung beobachtet man eine Verdickung des gesamten Epithels durch eine Zunahme der einzelnen Zellschichten. Die Zellvermehrung betrifft ausschließlich die sogenannten Basal- oder Ersatzzellen, d. h. diejenigen Zellen, die im normalen Bronchialepithel basale Zellagen umfassen. An der Oberfläche des Epithels findet sich jedoch noch ein Saum differenzierter Zylinderepithelien, die einen Flimmerbesatz besitzen (Abb. 3). Wegen des Erhaltenbleibens einer oberflächlichen ausdifferenzierten Zellschicht sprechen wir bei dieser Veränderung von einer differenzierten Basalzellenhyperplasie. In der Mehrzahl der Fälle, bei denen eine derartige differenzierte Basalzellenhyperplasie zur Beobachtung kam, bestanden gleichzeitig Anzeichen für eine meist unspezifische Entzündung. Dabei beobachtet man Ansammlungen gelapptkerniger Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen unter der Basalmembran sowie eine vermehrte Durchwanderung durch das Epithel. In einer Anzahl von Fällen beobachtet man hier bereits die für die reine Basalzellenhyperplasie so charakteristische Abflachung und Palisadenstellung der Zellkerne (Abb. 4).

3. Reine Basalzellenhyperplasie.

Diese Epithelveränderung ist charakterisiert durch eine Zunahme undifferenzierter Basalzellen ohne jegliche Ausbildung ausdifferenzierter Zylinderepithelien mit Flimmerbesatz bzw. Becherzellen. Alle Epithelschichten bestehen aus dicht nebeneinanderliegenden dunkelkernigen Basalzellen. Stellenweise nehmen die dunkelkernigen Basalzellen eine langgestreckte spindelige Form ein, wobei sich auch ihr chromatindichter Zellkern abflacht. Vereinzelt erkennt man deshalb bei derartigen Epithelveränderungen stiftförmige palisadenartig angeordnete Basalzellen in allen Epithelschichten (Abb. 5a u. b). Auch diese Epithelveränderung ist in der Mehrzahl der Fälle von entzündlichen Veränderungen in der Bronchialwand begleitet.

4. Übergangshyperplasie.

Bei dieser Epithelveränderung besteht wie bei der differenzierten oder der reinen Basalzellhyperplasie eine Vermehrung undifferenzierter Epithelzellen mit einer Verdickung des gesamten Epithels und der Bilder zahlreicher Zellreihen. Im Gegensatz zur reinen Basalzellhyperplasie findet sich jedoch hierbei in oberflächlichen Zellagen eine Abflachung der einzelnen Zellen (Abb. 6). Wir nehmen an, daß es sich bei dieser Zellabflachung in oberen Epithelschichten um eine Umwandlung der Basalzellen zu Plattenepithelien handelt. So lange jedoch die für das Plattenepithel typischen Interzellularbrücken nicht ausgebildet sind, sind wir nicht berechtigt, von einer Plattenepithelmetaplasie zu sprechen. Aus diesem Grunde haben wir für dieses Epithel die Bezeichnung Übergangshyperplasie gewählt. Wie bei anderen Hyperplasien beobachtet man auch hierbei in einer großen Anzahl der Fälle eine gleichzeitig bestehende oder aber eine abgelaufene Entzündung, die sich in einer Verdickung der Basalmembran manifestiert.

5. Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels.

Bei dieser Veränderung beobachtet man einen Ersatz des Bronchialepithels durch ein mehrschichtiges Plattenepithel (Abb. 7), welches sich jedoch in der Mehrzahl der Fälle eindeutig vom typischen, nicht verhornenden Plattenepithel des Oesophagus bzw. der Mundschleimhaut unterscheidet. Zwar beobachtet man einen angedeuteten Aufbau in die für das mehrschichtige verhornende oder nicht verhornende Plattenepithel charakteristischen Zellschichten wie: Stratum basale, Stratum spinosum und Stratum corneum. Die einzelnen Schichten sind jedoch nicht wie beim normalerweise auftretenden Plattenepithel scharf gegen einander abgegrenzt. In der Mehrzahl der Fälle beobachtet man ein mehrschichtiges Stratum basale (Abb. 8), welches sich aus kleinen zylindrischen bis kubischen Zellelementen zusammensetzt, deren Zellkerne ein dunkles Chromatingerüst besitzen, in dem nur vereinzelt ein Nucleolus nachweisbar ist. In höher gelegenen Zellschichten erkennt man dann die Ausbildung der für das Plattenepithel typischen Interzellularbrücken (Abb. 9), gleichzeitig auch eine Vergrößerung

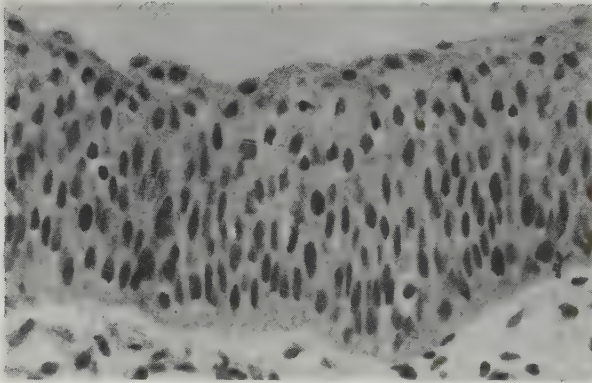


Abb. 6: Übergangshyperplasie. Erheblich verdicktes Bronchialepithel mit Abflachung oberer Zellschichten (Biopsie-Material 3330/63).

Alle Zellschichten bestehen aus Basalzellen, die in oberflächlichen Lagen abgeplattet sind. Keine sicheren Interzellularspalten erkennbar.

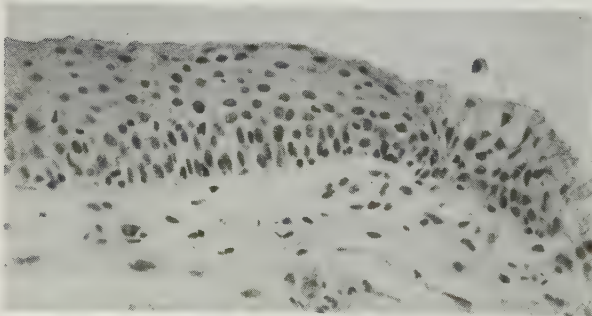


Abb. 7: Plattenepithelmetaplasie mit Nahtstelle zum typischen Bronchialepithel (Biopsie-Material).

Mehrschichtige Basalzellschicht, mehrschichtiges Stratum spinosum ohne Stratum granulosum.

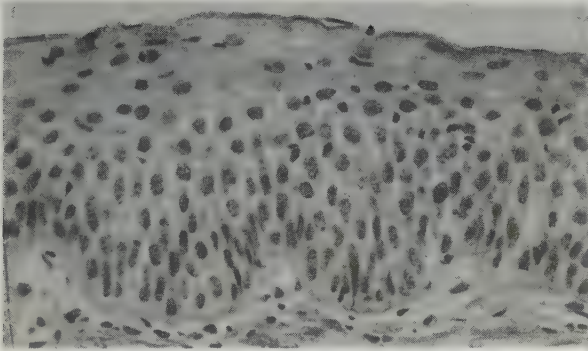


Abb. 8: Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels (Biopsie-Material).

Im Unterschied zum typischen Plattenepithel: mehrschichtiges Stratum basale, fehlendes Stratum granulosum. Kernlose Zellschollen in obersten Lagen.

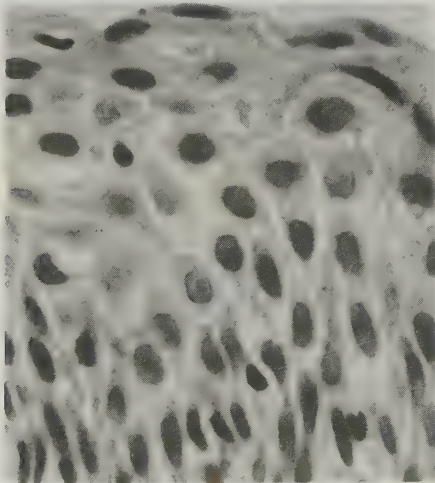


Abb. 9: Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels (Biopsie-Material).

Deutliche Ausbildung von Interzellularbrücken.

der Zellkerne, deren Chromatingerüst aufgelockert erscheint. Innerhalb des aufgelockerten Chromatingerüsts der Zellkerne werden deutliche Nucleolen nachweisbar. Ein Stratum granulosum mit dem Nachweis der typischen Keratohyalinkörperchen wird nur außerordentlich selten aufgefunden. Das Stratum corneum, wenn man überhaupt von einem derartigen sprechen kann, besteht aus einer mehrschichtigen Lage abgeplatteter Zellelemente, die z. T. noch ihren Kern oder zumindest Kernreste bzw. Kernschatten besitzen. Im Gegensatz zum normalen Plattenepithel der Mundschleimhaut oder des Oesophagus, bei dem praktisch ausschließlich in basalen und parabasalen Zellagen Mitosen nachweisbar sind, lassen sich im metaplastischen Plattenepithel des Bronchialbaumes in fast allen Zellagen Mitosen nachweisen mit Ausnahme der oberen Schicht abgeflachter Zellen. Aus dieser Beschreibung geht hervor, daß wir es bei dem metaplastischen Plattenepithel im Bronchialtrakt mit einem unreifen Plattenepithel zu tun haben, welches sich in vieler Hinsicht von dem normalerweise vorkommenden mehrschichtigen Plattenepithel unterscheidet.

In der Mehrzahl der Fälle mit einem metaplastischen Plattenepithel bestand eine vermehrte Proliferationstendenz, nachweisbar am Auftreten von Mitosefiguren. Diese gesteigerte Wachstumstendenz des metaplastischen Plattenepithels äußerte sich vor allem dann sehr deutlich im histologischen Bild, wenn die Nahtstelle zwischen metaplastischem Epithel und normalem Bronchialepithel bzw. hyperplastischem Bronchialepithel getroffen war. Hier beobachtet man dann eine Verdrängung und Abflachung der im metaplastischen Epithel benachbarten Zylinderepithelien des Bronchialepithels (Abb. 10). Wie beim hyperplastischen Bronchialepithel bestand auch beim metaplastischen Plattenepithel in der Mehrzahl der Fälle gleichzeitig eine unspezifische Bronchitis unterschiedlichen Ausmaßes.

Alle von uns bei der Untersuchung der zur Verfügung stehenden Biopsiepräparate aufgefundenen Epithelveränderungen ließen sich in eine dieser genannten Gruppen einteilen. Die weitere Charakterisierung der im Einzel-

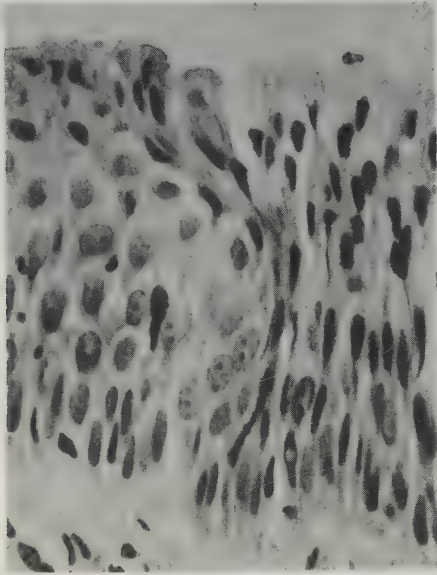


Abb. 10: Verdrängendes Wachstum des metaplastischen Bronchialepithe mit Abflachung der Zellen der benachbarten Basalzellenhyperplasie (Biopsie-Material).

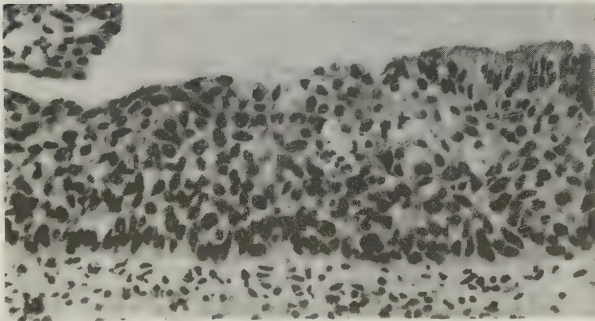


Abb. 11: Atypische Basalzellenhyperplasie mit Kernpolymorphie und vermehrter Proliferationstendenz. In der Umgebung eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms. (Biopsie-Material).

fall bestehenden Veränderungen erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Proliferationsaktivität des entsprechenden Epithels auf Grund nachweisbarer Mitosen.
2. Anordnung der das Epithel aufbauenden Zellelemente zu geordneten oder ungeordneten Zellschichten.
3. Form und Größe der einzelnen Zellelemente und ihrer Zellkerne sowie Beurteilung der Kernplasmarelation der Einzelzellen.
4. Grad und Ausmaß der begleitenden entzündlichen Gewebsveränderungen in der Bronchialwand.

Wie aus Abb. 14 ersichtlich, kommen wir unter Berücksichtigung dieser genannten Kriterien zu einer weiteren Einteilung der verschiedenen Hyperplasie- und Metaplasiearten, die von der ruhigen Basalzellhyperplasie bzw. Plattenepithelmetaplasie über die unruhige und atypische Hyperplasie oder Metaplasie bis zum Carcinoma in situ reicht (Abb. 14).

Bei der Beurteilung eines Carcinoma in situ gehen wir von den gleichen Kriterien aus, wie sie in der Gynäkologie für die Beurteilung des Carcinom in situ des Portioepithels angewandt werden. Wir sprechen somit dann von einem Carcinom in situ des Bronchialepithels, wenn im verdickten Epithel alle diejenigen cytologischen und histologischen Veränderungen mit Ausnahme des infiltrierenden Wachstums bestehen, die für das Carcinom als solches charakteristisch sind.

Hyperplasie und Metaplasie des Bronchialepithels in Kombination mit anderen Erkrankungen des Tracheobronchialtraktes.

Unspezifische Bronchitis:

In der Mehrzahl der von uns beobachteten Bronchusbiopsien mit einer Hyperplasie oder Metaplasie des Bronchialepithels bestanden gleichzeitig Veränderungen im Sinne einer akuten oder chronischen unspezifischen Bronchitis. Die Diagnose Bronchitis stützt sich auf den Nachweis einer entzündlichen Infiltration des lockeren subepithelialen Bindegewebes. Die entzündlichen Infiltrate können dabei entweder aus Ansammlungen

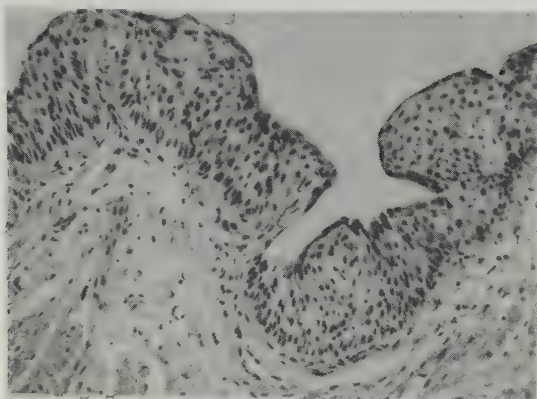


Abb. 12: Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels mit gesteigerter Proliferationstendenz und Zell- und Kernatypien (Biopsie-Material).

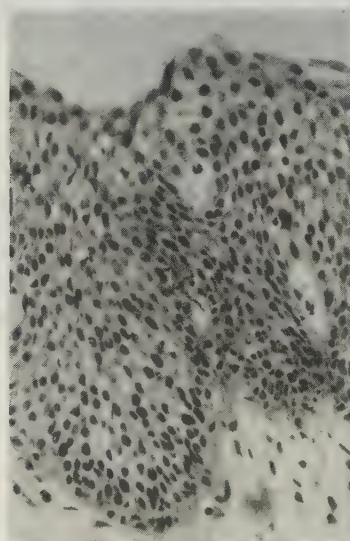


Abb. 13: Unruhiges Plattenepithel in einer Plattenepithel-metaplasie des Bronchialepithels (Biopsie-Material).

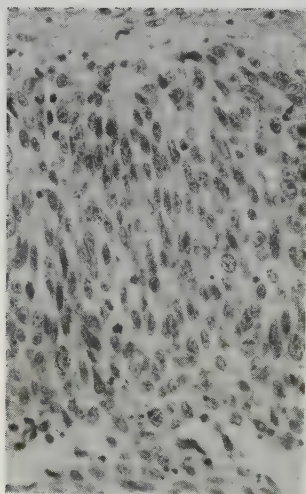


Abb. 14: Carcinoma in situ des Bronchialepithels auf dem Boden einer Plattenepithelmetaplasie. Biopsie aus der Umgebung eines undifferenzierten Plattenepithelcarcinoms des Bronchus.

Carcinomentwicklung im hyperplastischen Epithel ohne infiltrierendes Wachstum.

gelapptkerniger Leukozyten bei der akuten unspezifischen Brönchitis oder aber Lymphozyten, Plasmazellen und monozytäre Zellelemente bei der chronischen unspezifischen Bronchitis bestehen. In anderen Fällen, bei denen entzündliche Zellinfiltrate nicht mehr nachweisbar sind, beobachtet man eine Verdickung der Basalmembran als Hinweis auf eine abgelaufene unspezifische Entzündung. In vielen Fällen mit begleitender akuter oder chronischer unspezifischer Bronchitis beobachtet man Veränderungen des Bronchialepithels, welche alle Stadien der Hyperplasie von der differenzierten Basalzellhyperplasie bis zur Plattenepithelmetaplasie umfassen. Andererseits werden Biopsien aufgefunden, bei denen innerhalb eines normalen Bronchialepithels einzelne scharf gegen das Bronchialepithel abgegrenzte Herde mit einer Basalzellhyperplasie oder einer Plattenepithelmetaplasie bestehen. Häufig und vor allem bei der akuten unspezifischen Bronchitis findet man einen Verlust aller oberflächlichen Zellschichten des Bronchialepithels, welches nur noch aus einer einschichtigen Lage flacher Basalzellen besteht, die der Basalmembran aufliegen. In der Umgebung derartiger Epithelverluste trifft man dann auf eine Basalzellenhyperplasie mit gesteigerter Proliferationstendenz. Hierbei handelt es sich somit anscheinend um einen von der Basalzellschichte ausgehenden reparatorischen Epithelersatz, der über die Bildung einer Basalzellhyperplasie erfolgt. Auf Grund derartiger Beobachtungen würden wir somit die mit entzündlichen Veränderungen kombinierten Epithelveränderungen, vor allem die der Basalzellhyperplasie, als Ausdruck einer reparatorischen Regeneration des Bronchialepithels auffassen.

Bronchitis tuberculos und Morbus Boeck;

In einigen wenigen Fällen fanden wir beim Bestehen einer Bronchitis tuberculosa oder eines Morbus Boeck mit epitheloidzelligen Granulomen im lockeren Bindegewebe der Bronchialwand gleichzeitig eine Basalzellenhyperplasie oder aber eine Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels. Das Ausmaß der Veränderungen im Bronchialepithel war dabei

abhängig von der Entfernung zwischen den Epitheloidzellgranulomen und der darüberliegenden Basalmembran des Bronchialepithels. Je geringer der Zwischenraum zwischen den granulomatösen Gewebsveränderungen und dem Bronchialepithel war, desto ausgeprägter und ausgedehnter waren die hyperplastischen Veränderungen des Bronchialepithels. Obwohl wir sichere Epitheldefekte bei derartigen in der Tiefe liegenden Veränderungen praktisch nie nachweisen konnten, müssen wir dennoch annehmen, daß es sich hierbei ebenfalls um reparatorische Vorgänge handelt, die einer vorhergehenden Epithelschädigung folgen. Andererseits können wir nicht sicher ausschließen, daß es sich hierbei um einen entzündlichen Reiz der granulierenden Entzündung auf das Epithel handelt, welcher zu einer gesteigerten Zellproliferation bzw. zu einem Epithelumbau führt, ohne daß ihm Zellverluste vorangegangen sind.

Bronchialcarcinom und Hyperplasie bzw. Metaplasie des Bronchialepithels:

In zahlreichen der von uns untersuchten Bronchusbiopsien, bei denen ein Bronchialcarcinom aufgefunden wurde, bestanden gleichzeitig hyperplastische oder metaplastische Veränderungen des Bronchialepithels. Dabei ließen sich stellenweise alle Übergänge zwischen der einfachen Basalzellhyperplasie bzw. der Plattenepithelmetaplasie über das atypische Epithel und das Carcinoma in situ bis zum voll ausgebildeten Bronchialcarcinom nachweisen.

Für uns von besonderem Interesse waren Fälle, bei denen Carcinomgewebe vom lockeren Bindegewebe der Bronchialwand aus an das oberflächliche Bronchialepithel herangewachsen war, ohne dieses jedoch zu durchbrechen. In derartigen Fällen nämlich konnten wir Umwandlungen des über dem Carcinomgewebe liegenden Bronchialepithels nachweisen, die in ihrer histologischen Ausbildung von der Entfernung zwischen Carcinomgewebe und Basalmembran des Epithels abhängig waren. Lag das

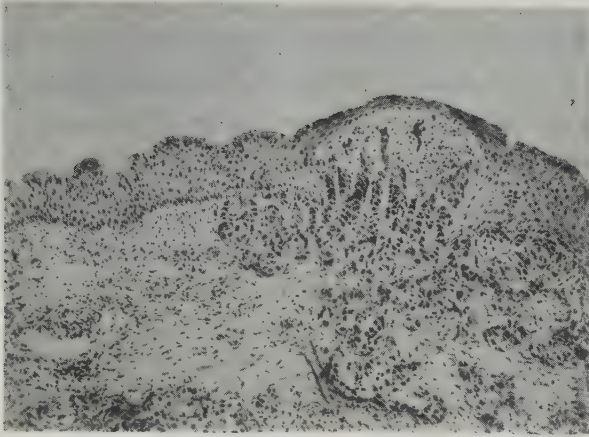


Abb. 15: Basalzellenhyperplasie und Plattenepithelmetaplasie über einem von der Tiefe her vorwachsendem undifferenzierten Plattenepithelcarcinom des Bronchus (Biopsie-Material).

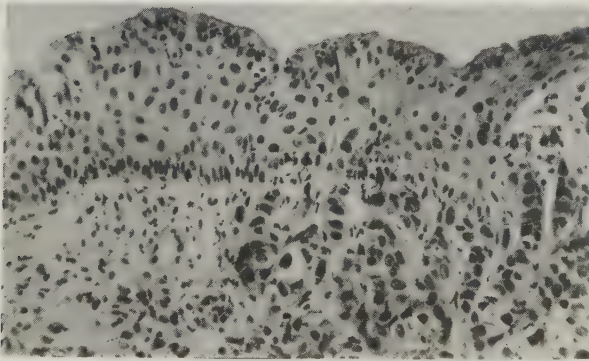


Abb. 16: Stärkere Vergrößerung aus Abb. 15.

Tumorgewebe wie bei einer Lymphangiosis carcinomatosa z. B. in großer Entfernung von dem oberflächlichen Bronchialepithel, so waren keinerlei Epithelveränderungen aufzufinden. Je näher das Carcinomgewebe dem Bronchialepithel war, desto ausgeprägter waren die Epithelveränderungen in Richtung der Plattenepithelmetaplasie.

Am Beispiel der Abbildungen 15 und 16 lassen sich diese Verhältnisse sehr eindrucksvoll demonstrieren. Wir müssen annehmen, daß hier von dem Carcinomgewebe aus die Epithelveränderungen induziert wurden und werden auf dieses Phänomen während der Besprechung unserer Ergebnisse näher einzugehen haben.

Besprechung der Ergebnisse

Histologie und Bezeichnung der hyperplastischen und metaplastischen Veränderungen des Bronchialepithels.

Die Auf Grund des histologischen Aufbaues und der cytologischen Zusammensetzung von uns gewählte Bezeichnung der verschiedenen Bronchialepithelveränderungen deckt sich weitgehend mit der in einer ganzen Reihe von anderen Untersuchungen benutzten Nomenklatur (Mc KENZIE 1907, ASKANAZY 1919, GARSCHIN 1936, LINDBERG 1935, NISKANEN 1949, WITTEKIND u. STRÜDER 1953, STRUWE 1960, HACKETHAL u. KÖNN 1961). Wenn wir die Basalzellenhyperplasie in 3 verschiedene Formen aufgeteilt haben, was in der Mehrzahl der bisher veröffentlichten Untersuchungen nicht erfolgte, so deshalb, weil wir auf Grund unserer Untersuchungen, die an einem weit größeren Material erfolgten als dies bisher der Fall war, der Ansicht sind, daß sowohl die sog. differenzierte Basalzellenhyperplasie als auch die Übergangshyperplasie Formen der Hyperplasie des Bronchialepithels darstellen, die nicht als Dauerveränderung vorkommen. Die reine Basalzellenhyperplasie scheint dagegen eine Epithelveränderung zu sein, die über lange Zeit bestehen kann und die unter Umständen ohne Zwischenschaltung einer echten Metaplasie in das kleinzellige Bronchialcarcinom übergehen kann (BERKHEISER 1965). Die von uns als Übergangshyperplasie bezeichnete Epithelveränderung wurde von anderen Autoren als Übergangsmetaplasie (STRUWE 1960) bzw. als Übergangsepithel (GARSCHIN 1936) bezeichnet. Die Bezeichnung Übergangsmetaplasie scheint uns deshalb nicht gerechtfertigt, weil die Veränderung noch keine eindeutige Metaplasie darstellt sondern nur die Übergangsform vom hyperplastischen Bronchialepithel zur Plattenepithelmetaplasie. Die Bezeichnung Übergangsepithel ist für das Urothel reserviert und sollte deshalb nicht für die Kennzeichnung dieser für das Bronchialepithel atypischen Epithelform verwandt werden, obgleich im histologischen Bild bestimmte Ähnlichkeiten zwischen beiden bestehen.

Die von STRUWE (1960) und von HACKETHAL u. KÖNN (1961) im Sektionsmaterial als besondere Form herausgestellte "hellzellige" Basalzellenhyperplasie mit auffallend hellzelligen Basalzellen, die aufgeblähte

Zellkerne besaßen, konnten wir am Biopsiematerial nicht auffinden. Ebenso wenig gelang uns der Nachweis einer von ALTMANN, LICK u. STUTZ (1961) immer wieder nach Strontiumeinwirkung bei der Ratte aufgefundenen Metaplasieform des Bronchialepithels, die als "gehemmtes Plattenepithel" bezeichnet wurde. Hierbei handelt es sich jedoch anscheinend um eine Epithelform, die ganz charakteristisch für einen chronischen Strahlenschaden ist, wie dies auch von den genannten Autoren bereits angenommen wurde.

Dagegen bestanden weitgehende Übereinstimmungen zwischen den von uns beim Menschen beobachteten Epithelveränderungen und denen, die nach chronischem Formalinreiz (GARSCHIN u. SHABAD 1936, OTTO 1957, OTTO u. WAGNER 1956) oder nach Behandlung mit unterschiedlichen Carcinogenen bei verschiedenen Nagern aufgefunden wurden (GARSCHIN u. PIGALEW 1931, DONTENWILL 1961, 1964 u. a.). Letztere Untersucher konnten zeigen, daß beim Goldhamster und bei der Ratte nach Behandlung mit Diaethylnitrosamin im Bronchialtrakt Plattenepithelcarcinome zur Entwicklung kommen, und daß sich derartige Tumoren wie in der Haut stets über Hyperplasien, Metaplasien und eine Epithelveränderung entwickeln, die als Carcinoma in situ zu bezeichnen ist. Auch ALTMANN, LICK u. STUTZ (1961) konnten während der Entwicklung von Plattenepithelcarcinomen im Bronchialbaum von Ratten nach Strontium-Implantation alle Übergänge von der Plattenepithel-Metaplasie über das atypische Plattenepithel und das Carcinoma in situ bis zum voll ausgebildeten, invasiv wachsenden Carcinom auffinden. Dabei entsprechen die als Carcinoma in situ bezeichneten Epithelveränderungen weitgehend denen, die am Portioepithel zur Beobachtung kommen und die zu der genannten Bezeichnung Anlaß gegeben hatten (HAMPERL 1959). Wie aus der Beschreibung der Ergebnisse hervorgeht, konnten auch wir in unserem Material Veränderungen auffinden, die zur Bezeichnung "Carcinoma in situ" berechtigten. In praktisch allen derartigen Fällen bestand jedoch entweder im gleichen histologischen Präparat oder aber im Biopsiematerial anderer Lokalisation aber des gleichen Patienten ein voll ausgebildetes klein zelliges Bronchialcarcinom oder aber ein Plat-

tenepithelcarcinom. Wir müssen somit annehmen, daß auch beim Menschen die Entwicklung des Bronchialcarcinoms über Hyperplasien oder Metaplasien des Bronchialepithels verläuft und daß eine Carcinomentstehung in einem unveränderten Bronchialepithel zumindest unwahrscheinlich ist.

Andererseits berechtigt der Nachweis von hyperplastischen oder metaplastischen Veränderungen des Bronchialepithels nicht zu der Aussage, daß diese Veränderungen zwangsläufig zur Carcinomentstehung führen. Es muß angenommen werden, daß derartige Epithelveränderungen wie im Tierexperiment (OTTO u. WAGNER 1956) so auch beim Menschen rückbildungsfähig und als passagäre reversible Differenzierungsstörungen anzusehen sind, die jedoch auch die Potenz zur krebsigen Entartung in sich bergen. Bevor wir uns die Frage vorlegen, ob das histologische Bild dieser Epithelveränderungen Aussagen über ihre weitere Entwicklung zulässt, wollen wir zunächst versuchen, den Mechanismus ihrer Entstehung zu erklären.

Die Häufigkeit meta- und hyperplastischer Veränderungen des Bronchialepithels im Biopsiematerial.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, konnten in insgesamt 160 Fällen ohne gleichzeitiges Bestehen eines Carcinoms hyper- und metaplastische Veränderungen des Bronchialepithels durch Bronchusbiopsie nachgewiesen werden. Das würde bedeuten, daß in fast 10% aller untersuchter Bronchusbiopsien mit unspezifischer Entzündung oder - in einigen wenigen Fällen - mit Tuberkulose oder M. Boeck derartige Epithelveränderungen bestanden. Dabei sind diejenigen Fälle, in denen kein pathologisch-anatomischer Befund erhoben wurde oder bei denen wegen der Spärlichkeit des Materials eine diagnostische Aussage nicht möglich war, aus der Betrachtung weggelassen worden. Wie die Ausführungen im nächsten Abschnitt zeigen werden, liegt in unserem Material die Häufigkeit des Auftretens hyper- oder metaplastischer Bronchialepithelveränderungen bei chronischer oder akuter Bronchitis nicht wesentlich unter der bei gleichzeitigem Bestehen eines Bronchialcarcinoms. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, konnten wir in 58 bei insgesamt 326 Fällen von Bronchialcarcinom hyperplastische

und/oder metaplastische Veränderungen am Bronchialepithel nachweisen. Das würde einer Häufigkeit von 17,7% entsprechen. Im Gegensatz zu unseren Zahlenwerten betrug die Häufigkeit verschiedener Hyperplasie- und Metaplasieformen bei Bronchialcarcinomen verschiedener histologischer Differenzierung nach Angaben von BERKHEISER (1965) 60 %, bei insgesamt 152 untersuchten Carcinomfällen. WATSON u. BERG (1963) beobachteten bei kleinzelligen Bronchialcarcinomen in 13% das gleichzeitige Vorkommen von hyperplastischen und metaplastischen Veränderungen des Bronchialepithels. BLACK u. ACKERMANN (1952) kommen dagegen mit 35% hyper- und metaplastischer Veränderungen des Bronchialepithels bei Plattenepithelcarcinomen zu ähnlichen Zahlen wie BERKHEISER (1965). Wenn unsere Beobachtungen einen geringeren Prozentsatz metaplastischer Epithelveränderungen bei gleichzeitigem Bestehen von Bronchialcarcinomen ergeben haben, so mag dies vor allem daran liegen, daß die Ergebnisse der amerikanischen Autoren von Untersuchungen an Leichenmaterial stammen, wobei also grosse Teile des Bronchialsystems eingehend untersucht werden konnten. In unseren Untersuchungen steht jeweils nur ein kleines Gewebsstück zur Verfügung, so daß sich unsere Angaben nur auf kleinste Anteile des Bronchialsystems beschränken und nicht ausschließen können, daß bei negativem Untersuchungsbefund an anderer Stelle doch hyper- oder metaplastische Veränderungen des Bronchialepithels bestehen.

Der Entstehungsmechanismus von Hyperplasien und Metaplasien des Bronchialepithels.

Während in Epithelien mit einem großen Zellverschleiß, wie im mehrschichtigen Plattenepithel der Haut, der Zunge oder des Oesophagus, eine geschlossene Lage undifferenzierter Zellelemente als zusammenhängende Indifferenzzone entwickelt ist, deren intermitotische Zellen sich in einem verhältnismässig schnellen Rhythmus teilen, finden sich im mehrreihigen Zylinderepithel des Tracheobronchialtraktes einzelne, der Basis aufsitzende Zellen, die als Ersatzzellen bezeichnet werden. Die Zellneubildung im Tracheobronchialepithel des Nagers (KOBURG 1960) und, soweit Inkubationsversuche an Biopsiematerial ergeben haben (LESCH, SCHIESSLE u. OEHLERT 1963, 1964, OEHLERT u. LESCH 1965), des Menschen ist unter normalen Verhältnissen gering. Nach Epithelverlusten kommt es von den Ersatzzellen aus zu einer schnellen Regeneration, wobei sich zunächst eine geschlossene, einreihige Basalzellschicht ausbildet. Das gilt sowohl für die Formalinschädigung des Tracheobronchialepithels der Ratte (LUKACS 1963) als auch für die nach Infektion mit dem Grippevirus sich entwickelnden Epithelnekrosen in den Bronchien der Maus (HEINLEIN 1960). In unseren Biopsiepräparaten konnten wir sehr oft beim Bestehen einer unspezifischen Bronchitis an Stelle des mehrreihigen Bronchialepithels Abschnitte auffinden, in denen nur eine einreihige Basalzellschicht der Basalmembran auflag. Meist ging diese flache Basalzellschicht dann in ein mehrreihiges Epithel über, welches ausschliesslich aus undifferenzierten Basalzellen bestand. Diese Veränderung wurde von uns als Basalzellenhyperplasie bezeichnet. Sowohl im Tierversuch als auch im menschlichen Biopsiematerial muss man beim Nebeneinanderbestehen von Epithelverlusten, lokaler Entzündung und dieser Form der Basalzellenhyperplasie annehmen, daß es sich hierbei um eine Epithelveränderung handelt, die als unmittelbare Folge einer gesteigerten reparativen Regeneration anzusehen ist. Ihr Zustandekommen hat man sich so zu erklären, daß bei einer gesteigerten Neubildung undifferenzierter Basalzellen die Aus-

differenzierung zu Zylinderepithelien und Becherzellen nachhinkt, was einen Aufbau des jetzt mehrreihigen Epithels ausschließlich aus undifferenzierten Basalzellen erklärt. Nun besteht jedoch diese Basalzellenhyperplasie aus mehr Zellschichten als dies beim normalen Bronchialepithel der Fall ist. Die Regeneration schiesst demnach, was die Zellzahl betrifft, über ihr Ziel hinaus. Wir müssen somit annehmen, daß in diesem Falle ein Regulationsmechanismus fehlt, der bei der physiologischen Zellerneuerung die Zellzahl und damit die Epithelhöhe konstant erhält. Nach den heute gültigen Vorstellungen über die Steuerung der physiologischen Regeneration am mehrschichtigen Plattenepithel der Haut existiert ein "Hemmstoff", welcher die Zellneubildung im Stratum basale so reguliert, daß Zellverlust und Zellnachschiebung einander die Waage halten. Hierbei handelt es sich nach neuesten Versuchen um ein als "Chalon" bezeichnetes Protein (BULLOUGH 1961), welches von den ausdifferenzierten Epithelzellen synthetisiert wird (IVERSEN 1965) und welches die Auslösung der Mitose in den Basalzellen hemmt. Bei einem durch Zellverlust oder durch Differenzierungsstörungen der entsprechenden Zellen bedingtem Konzentrationsverlust dieses "Hemmstoffes" setzen im Stratum basale vermehrt Zellteilungen ein, die so lange anhalten, bis die ursprüngliche Konzentration wieder erreicht ist. Für die Konzentration des "Hemmstoffes" sind somit zwei Faktoren von entscheidender Bedeutung, einmal die Zahl ausdifferenzierter Zellen, zum anderen die Differenzierung und damit die Fähigkeit zur Synthese des Chalon. Werden bei der reparativen Regeneration vermehrt Zellen neugebildet, deren Ausdifferenzierung mit der Zellneubildung nicht Schritt hält, so besteht die Möglichkeit, daß trotz Erreichung der ursprünglichen Zellzahl wegen der Undifferenziertheit der neugebildeten Zellen eine Hemmwirkung auf die Basalzellen nicht erreicht wird, so daß weiterhin vermehrt Zellen gebildet werden. Das muß aber zu einer überschießenden Zellneubildung und damit zur Hyperplasie führen. Da mit zunehmender

Epithelhöhe die Strecke von der Basalzellenschicht bis zur Epitheloberfläche länger wird und damit auch die Verweildauer der einzelnen Zellen^{im} Epithelverband, kann bei erhaltener Differenzierungsfähigkeit der neugebildeten Zellen in zunehmendem Maße die Ausdifferenzierung zu Zylinderepithelien einsetzen und damit die Drosselung der Zellneubildung. Nach einiger Zeit wird somit der ursprüngliche Aufbau des Epithels wiedererlangt werden und der normale Regenerationsrhythmus sich wieder einspielen. Tatsächlich beobachten wir in unseren Biopsien Basalzellhyperplasien, bei denen in oberen Zellschichten Zylinderepithelien auftreten und wir bezeichneten diese Epithelform als "differenzierte Basalzellenhyperplasie". Wir nehmen somit an, daß die Basalzellenhyperplasie als eine Epithelveränderung anzusehen ist, welche als reparatorische Übergangsform stets zwischen einem Epithelverlust und der Bildung des ursprünglichen Bronchialepithels durchlaufen wird.

Andererseits wissen wir aus Tierversuchen (OTTO 1957, OTTO u. WAGNER 1956) und aus Beobachtungen an menschlichem Obduktionsmaterial (GARSCHIN 1936), daß sich aus dem flachen oder hyperplastischen Regenerationsepithel, eben der Basalzellenhyperplasie, durch Abflachung der oberen Zellschichten und Ausbildung von Interzellularbrücken ein Plattenepithel entwickeln kann, welches, zumindest im Tierversuch, rückbildungsfähig ist und sich wieder zum normalen Bronchialepithel umdifferenzieren kann. Wir müssen somit auch für die im Biopsiematerial nachweisbaren Plattenepithelmetaplasien des menschlichen Bronchialepithels annehmen, daß sie - zumindest in einem Teil der Fälle - rückbildungsfähig sind.

Andererseits wissen wir, daß sowohl im Tierversuch (DONTENWILL u. MOHR 1961, ALTMANN, LICK u. STUTZ 1961) als auch beim Menschen (BERKHEISER 1965) die Entstehung des Bronchialcarcinoms über die Basalzellenhyperplasie bzw. über die Plattenepithelmetaplasie verläuft oder zumindest mit derartigen Veränderungen kombiniert ist.

In unserem Versuchsmaterial konnten wir zahlreiche Epithelveränderungen nachweisen, die als Hyperplasien oder Metaplasien mit Atypien bzw. als Carcinoma in situ bezeichnet wurden. In solchen Fällen können wir somit nicht annehmen, daß die Basalzellenhyperplasie oder die Metaplasie nur Übergangsstufen zwischen dem Epithelverlust und der Wiederherstellung des Bronchialepithels darstellen. Zusätzlich haben wir uns zu fragen, ob es sich bei derartigen Veränderungen um Folgen zusätzlicher Schädigungen während der Epithelregeneration nach Zellverlusten handelt, oder ob hier andere Faktoren eine Rolle spielen.

Bei der Beschreibung der Ergebnisse hatten wir wiederholt darauf hingewiesen, daß in der Umgebung bereits voll ausgebildeter Carcinome Basalzellenhyperplasien und Metaplasien beobachtet werden, die dem histologischen Bild nach in irgendeiner Beziehung zueinander zu stehen scheinen.

Unsere Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit Befunden, die vor allem von Dermatologen mitgeteilt wurden, bei denen es im Plattenepithel der Haut zu Akanthosen, d. h. Hyperplasien an Stellen kam, unter denen epitheliale oder mesenchymale Tumoren sich entwickelt hatten (STEIGLEDER, Hdb. Dermat.). Diese übereinstimmenden Beobachtungen führen zu der Annahme, daß in solchen Fällen durch eine Tumorbefeeinflussung eine überschießende Zellneubildung in Gang gesetzt wird, die in der Haut zur Hyperplasie, am Bronchialepithel zur Hyperplasie oder zur Metaplasie führt. Über die Art dieser Beeinflussung ist nichts bekannt. Immerhin drängt sich die Überlegung auf, daß diese von den Tumoren ausgehende Wirkung an den Basalzellen des Epithels angreift. Das Gleiche gilt für die Carcinogene, welche nicht durch Inhalation sondern durch Injektion zur Entstehung von Bronchialcarcinomen im Tierexperiment führen (Diaethylnitrosamin, DONTENWILL 1964). Hierbei beobachtet man eine gesteigerte Zellproliferation sowie die Entstehung von Metaplasien ohne vorangehende Zellverluste. Die eigent-

liche Schädigung scheint somit direkt an den Zellen anzugreifen, von denen die vermehrte Zellneubildung ausgeht, nämlich den Basalzellen. Außerdem muß angenommen werden, daß die gleichen Zellen so verändert werden, daß sie nicht mehr in der Lage sind, zu einer regelrechten Ausdifferenzierung befähigte Zellen hervorzubringen. Wir hätten somit die Veränderung vor uns, die von SCHRIDDE (1909) als sogenannte indirekte Metaplasie bezeichnet wurde, und die möglicherweise endgültig und irreversibel ist. Nur dieser Schädigungsmechanismus und die hieraus entstehende Metaplasie kann aber als praecancerös angesprochen werden.

Wir haben nun versucht, dem histologischen Bild der zahlreichen untersuchten Hyperplasien und Metaplasien ihren Entstehungsmechanismus und damit ihre prospektive Potenz abzulesen. Im voraus müssen wir feststellen, daß uns dies nicht gelungen ist. Zwar konnten wir in wenigen Fällen Hyperplasie und Metaplasie des Bronchialepithels auffinden, ohne daß Anzeichen für eine noch bestehende bzw. abgelaufene Entzündung nachweisbar waren. Wir konnten auch über die Proliferationsaktivität der Epithelveränderungen im Einzelfalle Aussagen machen. Alle diese Feststellungen reichen jedoch nicht aus, um aus dem histologischen Bild allein Aussagen über die Wertigkeit der einzelnen Veränderung hinsichtlich der Carcinomentstehung abzuleiten. Hieraus ergibt sich, daß nur das histologische Bild des Carcinoma in situ und evtl. die Basalzellhyperplasie oder die Metaplasie mit gesteigerter Proliferationstendenz und Zellatypien die Bezeichnung : Praecancerose verdienen und daß nur bei der Diagnose dieser Gewebsveränderungen sich Konsequenzen für das Verhalten des Klinikers ergeben. In allen übrigen Fällen sind wir nicht in der Lage, Aussagen über die zukünftige Entwicklung der im Einzelfalle diagnostizierten Basalzellenhyperplasie oder Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels zu machen.

Auf Grund der angestellten Überlegungen können wir annehmen, daß der Basalzellenhyperplasie einzig und allein eine verstärkte Zellneubildung zugrunde liegt, mit der die Ausdifferenzierung zu Zylinderepithelien nicht Schritt hält. Hierbei ist eine irreversible, genetische Schädigung der Basalzellen nicht anzunehmen und nach Erreichung einer bestimmten Zellzahl mit zunehmender Ausdifferenzierung der oberen Zellagen wird die Konzentration des "Hemmstoffes" erreicht, die zu einem Nachlassen der gesteigerten Mitosetätigkeit führt. Das hyperplastische Epithel bildet sich dann zum normalen Bronchialepithel zurück. Anders können die Verhältnisse liegen, wenn auf das hyperplastische, ausschließlich aus undifferenzierten Basalzellen bestehende Epithel weiterhin äußere Schädigungen einwirken, welche zu einer Abflachung der oberen Zellschichten und zu einer Umdifferenzierung zu Plattenepithelien führen. In diesem Falle kommt es nicht zu einer Rückdifferenzierung zum typischen Bronchialepithel, sondern zur Ausbildung eines mehrschichtigen Epithels, das große Ähnlichkeit mit dem Plattenepithel besitzt. Nur in seltenen Fällen beobachtet man jedoch eine vollständige Ausdifferenzierung zu einem reifen Plattenepithel, wie wir es in der Haut, der Mundhöhle oder im Oesophagus kennen. Meist handelt es sich um ein Plattenepithel mit einer mehrschichtigen Basalzellenlage ohne Keratohyalinschicht und ohne echte Verhornung. Auch dieses Epithel kann sich wieder in ein typisches Bronchialepithel umwandeln, wie eine ganze Reihe von Untersuchern nachweisen konnte (GARSCHIN u. FIGALEW 1931, GARSCHIN u. SCHABAD 1936, OTTO 1957, OTTO u. WAGNER 1956). Letztere Autoren nehmen sogar an, daß bei der Ratte und Maus bei chronischem Reiz (Formalindampf) die Regeneration in den meisten Fällen über die Bildung eines metaplastischen Plattenepithels verläuft. Auch hierbei dürfen wir somit annehmen, daß für die Umwandlung des Bronchialepithels in ein metaplastisches Plattenepithel während eines Regenerationsvorganges eine genetische Ver-

änderung der Basalzellen mit einem Verlust der Fähigkeit zur Bildung normal sich ausdifferenzierender Zylinderepithelien nicht vorausgesetzt werden muß. Wir hätten es somit mit einer "direkten Metaplasie" im Sinne VIRCHOW's zu tun, bei welcher eine direkte Umwandlung noch nicht ausdifferenzierter Zellelemente in eine für das entsprechende Gewebe atypische Epithelform eintritt. Dies im Gegensatz zur "indirekten Metaplasie" von SCHRIDDE (1909), bei welcher die Umwandlung eines Epithels in eine andere Epithelform als Folge einer Schädigung der Mutterzellen angenommen wird, die nicht mehr in der Lage sind, Zellen des ursprünglichen Differenzierungstyps zu bilden.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung zahlreicher Biopsiepräparate aus dem Bronchialtrakt in den Jahren 1958 bis 1964 wurden sowohl bei unspezifischen Bronchitiden als auch beim gleichzeitigen Bestehen von Bronchialcarcinomen hyper- und metaplastische Veränderungen des Bronchialepithels gefunden.

Auf Grund des histologischen Bildes und unter Berücksichtigung in der Literatur angegebener tierexperimenteller Versuche zur Metaplasie des Bronchialepithels wird versucht, den Entstehungsmechanismus und die Dignität derartiger Veränderungen zu erklären. Dabei wird angenommen, daß neben einer regeneratorschen Hyper- und Metaplasie, die in der Mehrzahl der Fälle rückbildungsfähig ist, auch eine Epithelhyperplasie existiert, die als Praecancerose zu bezeichnen ist. Hierbei wird eine irreversible Schädigung der Ersatzzellen als entscheidende Ursache für die Umwandlung des Bronchialepithels angesehen.

Die Bearbeitung des umfangreichen Untersuchungsmaterials führt zu dem Schluß, daß vorerst allein auf Grund des histologischen Bildes der Epithelveränderung nicht entschieden werden kann, ob es sich um eine reversible oder irreversible Hyper- bzw. Metaplasie handelt.

Literaturverzeichnis

- ALTMANN, H. - W. R. LICK u. E. STUTZ: Über die Histogenese strahlen-induzierter (Sr 90) Plattenepithelcarcinome in der Rattenlunge.
Beitr. path. Anat. 125, 403 (1961)
- ASKANAZY, M.: Korresp. Bl. Schweiz. Ärzte 44, 465 (1919)
- BERKHEISER, S. W.: The significance of bronchiolar atypia and lung cancer.
Cancer 18, 516 (1965)
- BLACK, H. u. L. V. ACKERMANN: The importance of epidermoid carcinoma in situ in the histogenesis of carcinoma of the lung.
Ann. surg. 136, 44 (1952)
- BULLOUGH, W. S.: Growth control in mammalian skin.
Nature, Lond. 193, 520 (1962)
- DONTENWILL, W. u. U. MOHR: Carcinome des Respirationstraktes nach Behandlung von Goldhamstern mit Diäthylnitrosamin.
Z. Krebsforsch. 64, 305 (1961)
- DONTENWILL, W. u. B. WIEBECKE: Autoradiographische Untersuchungen während der experimentellen Carcinomentstehung im Respirationstrakt der Ratte nach Behandlung mit Diäthylnitrosamin.
Z. Krebsforsch. 66, 321 (1964)
- GARSCHIN, W. G. u. J. A. PIGALEW: Experimentelle Untersuchungen über atypische Epithelwucherungen. Atypische Epithelwucherungen in den Lungen bei Entzündungen, die durch intrapulmonale Steinkohlenteerinjektionen hervorgerufen werden.
Z. Krebsforsch. 33, 631 (1931)
- GARSCHIN, W. G. u. L. M. SCHABAD: Über atypische Wucherungen des Bronchialepithels bei Einführung von Formalin in das Lungengewebe.
Z. Krebsforsch. 43, 137 (1936)

- GARSCHIN, W. G.: Über Differenzierungsvorgänge im Epithel der Luftwege bei Regeneration und entzündlicher Proliferation.
Frankf. Z. Path. 49, 121 (1936)
- HAMPERL, H.: Definition and classification of the so-called carcinoma in situ.
Ciba Foundation Study Group 3, 2 (1959)
- IVERSEN, O. H.: The regulation of cell numbers in epidermis. A cybernetic point of view.
Acta path. microbiol. Scand. Suppl. 148, 91 (1961)
- KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs.
Erg. allg. Path. 37, 258 (1954)
- KOBURG, E.: Autoradiographische Untersuchungen zum Nukleinsäurestoffwechsel einzelner Zellarten der Lunge.
Verh. dtsch. Ges. Path. 44, 160 (1960)
- LESCH, R., W. SCHIESSLE u. W. OEHLERT: Autoradiographische Untersuchungen der DNS-Synthese an menschlichem Excisionsmaterial aus dem Bronchialbaum.
Beitr. path. Anat. 129, 295 (1963/64)
- LINDBERG, K.: Über die formale Genese des Lungenkrebses.
Arb. Path. Inst. Helsingfors, N. F. 9, 1-400 (1935/36)
- LUKACS, I.: Untersuchungen zur physiologischen und reparatorischen Regeneration im Tracheobronchialepithel der Ratte.
Inauguraldissertation, Freiburg 1963.
- McKENZIE, I.: Epithelmetaplasie bei Bronchopneumonie
Virchow's Archiv 190, (1907)
- NISKANEN, K. O.: Observations on metaplasia of the bronchial epithelium and its relation to carcinoma of the lung; pathological and experimental researches.
Acta path. microbiol. Scand. Suppl. 80 (1949)

- OTTO, H. : Die Bewertung des metaplastischen Bronchialepithel-regenerates.
Beitr. path. Anat. 117, 397 (1957)
- OTTO, H. u. H. WAGNER: Beitrag zur Frage der Regeneration des Bronchialepithels.
Beitr. path. Anat. 116, 436 (1956)
- OEHLERT, W. u. R. LESCH: Autoradiographische Untersuchungen des RNS- und DNS-Stoffwechsels in menschlichen Tumoren.
Europ. J. Cancer 1, 295 (1965)
- SANDRITTER, W., A. SEIDEL, D. KLEINHANS, I. PADDAGS u. W. DONTEN-WILL: Cytophotometrische Messungen des DNS-Gehaltes an menschlichen und tierexperimentellen Bronchialmetaplasien.
Z. Krebsforsch. 67, 69 (1965)
- SCHRIDDE, H. : Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen.
Sammlung anatom. und physiol. Vorträge und Aufsätze
Jena, Verlag von Gustav Fischer 1909.
- STRUWE, F. E. : Über Metaplasien der Bronchialschleimhaut bei Fällen von Bronchialcarcinom.
Beitr. path. Anat. 122, 57 (1960)
- WATSON, W. L. u. J. W. BERG: Oat-cell lung cancer
Cancer 15, 759 (1962)
- WITTEKIND, D. u. R. STRÜDER: Beitrag zur Histogenese des Bronchialkarzinoms.
Frankf. Z. Path. 64, 294 (1953)

Lebenslauf

Ich, Olawale Idewu, wurde als drittes Kind des George Babatund Idewu und seiner Frau Raliatu geb. Shoetan am 14. März 1935 in Abeokuta/Nigeria geboren.

Im Januar 1942 kam ich in die Baptist Day School in Abeokuta, die ich bis Dezember 1946 besuchte.

Von Januar 1947 bis Dezember 1952 besuchte ich die Baptist Boys' High School und erwarb das School Certificate (Abitur).

Von Januar 1953 bis August 1955 arbeitete ich als Confidential Clerk im Nigerian Railway Department in Lagos.

Im August 1955 ging ich nach U. S. A. und begann mein Studium an der Blackburn University in Carlinville/Illinois. Nach vier Jahren erlangte ich im Mai 1959 den Grad "Bachelor of Arts" (Major in Biology).

Ich arbeitete anschließend als Research Assistant im biochemischen Institut der University of Illinois Medical School.

Im Oktober 1960 ging ich nach Deutschland und begann das Studium der Medizin an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg.

Im Sommersemester 1961 setzte ich mein Studium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg fort. Hier legte ich im Sommer 1962 die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1965 die ärztliche Prüfung (Staats-examen) erfolgreich ab.

